

## • 专家共识 •

## 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识(2023年版)

中华预防医学会

DOI: 10.19914/j. CJVI. 2023017

通信作者: 吴疆, 北京市疾病预防控制中心, 北京 100013, E-mail: wj81732@ hotmail.com

**摘要:** 中国上市的脑膜炎球菌疫苗包括脑膜炎球菌多糖疫苗、脑膜炎球菌多糖结合疫苗和联合疫苗, 不同生产企业的脑膜炎球菌多糖结合疫苗的免疫程序有所不同, 给实际接种工作带来困扰。本专家共识在中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识(2019年版)基础上, 更新国内外流行性脑脊髓膜炎研究最新进展和脑膜炎球菌疫苗预防接种建议, 供疾病预防控制和预防接种相关工作人员参考使用。

**关键词:** 流行性脑脊髓膜炎; 脑膜炎奈瑟菌; 脑膜炎球菌疫苗; 预防接种; 专家共识

**中图分类号:** R186      **文献标识码:** A      **文章编号:** 1006-916X(2023) 01-0090-12

**Expert consensus on immunization with meningococcal vaccines in China (2023 version)**

Chinese Preventive Medicine Association

**Abstract:** Meningococcal vaccines marketed in China include meningococcal polysaccharide vaccines, meningococcal polysaccharide conjugate vaccines, and combination vaccines. Immunization schedules of meningococcal polysaccharide conjugate vaccines vary by vaccine manufacturer, often causing confusion for immunization practices. Based on the Experts' Consensus on Immunization with Meningococcal Vaccines in China (2019 version), this version of expert consensus is updated with recent national and international scientific advances and meningococcal vaccination suggestions to provide guidance for immunization providers and centers for disease control and prevention staff.

**Key words:** Meningococcal meningitis; *Neisseria meningitidis*; Meningococcal vaccine; Immunization; Expert consensus

流行性脑脊髓膜炎(流脑)是由脑膜炎奈瑟菌(*Neisseria meningitidis*, Nm)或称脑膜炎球菌引起的急性化脓性中枢神经系统感染,具有发病急、进展快、传染性强、隐性感染率高、病死率高等特点<sup>[1]</sup>。全球范围内流脑病死率超过10%,致残率高,疾病负担严重<sup>[2]</sup>。Nm分为12种血清群和不可分类血清群,引起流脑病例的Nm血清群主要为A、B、C、W、Y和X血清群,目前全球面临多个血清群Nm流行和变迁威胁<sup>[3]</sup>。世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的信息显示,全球76个国家将脑膜炎球菌疫苗纳入国家免疫规划,其中68个国家将脑膜炎球菌多糖结合疫苗(Meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV)纳入国家免疫规划, MPCV成为全球防控流脑使用最广泛的疫苗<sup>[3, 4]</sup>。新型冠状病毒感染疫情发生以来,包括脑膜炎球菌疫苗在内的许多疫苗接种受到影响,全球

儿童疫苗接种率出现30年来最大幅度下降<sup>[5, 6]</sup>。

目前中国上市的脑膜炎球菌疫苗包括脑膜炎球菌多糖疫苗(Meningococcal polysaccharide vaccine, MPSV)、MPCV和含MPCV的联合疫苗。MPSV包括A群脑膜炎球菌多糖疫苗(Group A meningococcal polysaccharide vaccine, MPSV-A)、A群C群脑膜炎球菌多糖疫苗(Group A and C meningococcal polysaccharide vaccine, MPSV-AC)和ACYW群脑膜炎球菌多糖疫苗(Group A, C, Y and W meningococcal polysaccharide vaccine, MPSV-ACYW)。MPCV包括A群C群脑膜炎球菌多糖结合疫苗(Group A and C meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV-AC)和ACYW群脑膜炎球菌多糖结合疫苗(Group A, C, Y and W meningococcal polysaccharide conjugate vaccine, MPCV-ACYW),含MPCV的联合疫苗为A群C群

脑膜炎球菌多糖结合 b 型流感嗜血杆菌结合联合疫苗 (Group A and C meningococcal polysaccharide conjugate and Haemophilus influenzae type b conjugate combined vaccine, MPCV-AC-Hib)。由于中国脑膜炎球菌疫苗生产企业多,脑膜炎球菌疫苗存在免疫程序不统一、多糖与结合疫苗如何序贯接种和替代接种等问题,给实际接种工作带来困扰,其中以 MPCV-AC 和 MPCV-ACYW 的接种问题尤为突出。为科学指导脑膜炎球菌疫苗接种,本共识在《中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识(2019 年版)》<sup>[7]</sup>的基础上,进一步补充国内外研究最新进展,基于流脑流行特征、菌群分布和疾病负担以及脑膜炎球菌疫苗免疫原性、持久性和安全性等研究证据,提出脑膜炎球菌疫苗预防接种建议,供疾病预防控制和预防接种相关工作人员参考使用。

## 1 病原学

1.1 生物学 至今发现人是自然界中 Nm 的唯一宿主,健康人群携带率为 0%–15.5%,其中,15 岁及以上人群携带率最高,为 4.38%,6 岁及以下儿童携带率为 1.01%<sup>[8]</sup>。Nm 在人鼻咽部黏膜定植或导致局部感染,可穿过黏膜屏障引起侵袭性菌血症或流脑。多数 Nm 有荚膜,根据荚膜多糖的结构和特性, Nm 分为 A、B、C、E、H、I、K、L、W、X、Y 和 Z 共 12 个血清群。约 30%–70% 定植于鼻咽部的 Nm 不能进行血清分群,为不可分群菌株,其形成往往伴随细菌荚膜转换或荚膜缺失。通过基因水平转移,不同血清群菌株可频繁发生荚膜转换,从而产生免疫逃逸,致使现有疫苗免疫失去效力<sup>[9]</sup>。绝大多数侵袭性 Nm 感染由 A、B、C、X、W 或 Y 群血清群引发<sup>[10]</sup>。随着高通量基因组学技术的迅猛发展,多位点序列分型(Multi locus sequence typing, MLST)在细菌和真菌分子分型领域得到广泛应用,全球流行 Nm 划归为不同克隆群,随着二代测序技术的推广应用,建立了各种细菌基因组测序数据库平台,实现了对 Nm 的分子分型、流行克隆确认、种群结构、B 群疫苗抗原分型、耐药性分析等,在流脑监测和预防控制领域发挥了巨大作用<sup>[11]</sup>。

对磺胺类药物耐药的 Nm 菌株最早出现于 1932 年,目前耐药情况在全球比较严重。1983 年以后发现对青霉素出现耐药倾向的 Nm 菌株<sup>[12]</sup>。分子生物学研究已证实由于某些 Nm 的亚型基因转变,其对青霉素结合蛋白 2 和青霉素的亲和力降低<sup>[13]</sup>。通过免疫预防感染可为抵御抗微生物药物耐药性做出贡献。

1.2 致病性 Nm 在人鼻咽部黏附定植是细菌感染致病的前期,黏附定植可以无症状,也可以导致局部炎症反应。Nm 通过 IV 型菌毛介导,由鼻咽部上皮细胞穿过黏膜屏障进入血液,与脑微血管内皮细胞之间紧密结合,导致皮层空斑形成, Nm 得以穿过血脑屏障,他们可以有效地生长并在数小时内达到高峰<sup>[14–16]</sup>。

Nm 的荚膜是 Nm 的重要毒力因子,与细菌黏附定植、在血液中存活等有关。荚膜大量表达不利于细菌黏附定植,但荚膜有助于 Nm 在血液中存活。在致病过程中,荚膜表达上调,促进细菌进入血液。在携带过程中,荚膜表达下调或消失,有助于 Nm 的黏附<sup>[17]</sup>。

## 2 流行病学

2.1 流行特征 流脑的传染源包括健康带菌者和流脑患者。Nm 隐性感染率高,流行期间人群带菌率高达 25%–50%,感染后 Nm 寄生于人鼻咽部<sup>[18,19]</sup>。Nm 主要经咳嗽、打喷嚏借飞沫由呼吸道直接传播。流脑流行具有明显的地区性、季节性和周期性。在温带地区可出现地方性流行,全年经常有散发病例出现,但在冬春季节会出现发病高峰<sup>[12]</sup>。各年龄组人群均有流脑病例报告,主要发生在<15 岁人群。≤5 岁儿童流脑发病率较高,1 岁以内儿童发病率最高,年龄越小发病率越高<sup>[19,20]</sup>;其次为青少年和老年人<sup>[21]</sup>。在欧洲、北美洲和澳大利亚,青少年是流脑发病第二高峰人群,南美洲和中美洲没有该趋势<sup>[2]</sup>。2015–2017 年中国<1 岁人群流脑年均报告发病率为 0.125/10 万,其次为 1 岁和 10 岁人群,年均报告发病率分别为 0.047/10 万和 0.033/10 万<sup>[22]</sup>。

2.2 流行趋势 流脑为全球流行疾病,各大洲曾均有病例报道。目前全球流脑处于低流行态势,报告发病率降至历史最低水平,但是局部暴发时有发生。欧美国家和地区经历了流脑的高发和流行,自脑膜炎球菌疫苗广泛接种后,流脑发病率大幅下降,流行高峰被削平。2000 年后欧美国家和地区流脑发病率维持在 0.11/10 万–2.0/10 万之间<sup>[2]</sup>。非洲撒哈拉以南的“脑膜炎带”一直为流脑高发病率的国家和地区,发病率可达 100/10 万–1 000/10 万;2010 年布基纳法索、马里、尼日尔等国家引入 MPCV-A 并开始接种,A 群流脑发病率大幅下降至 0.02/10 万<sup>[23]</sup>。亚洲地区不同国家流脑发病情况不同,与不同国家疾病监测系统存在较大差异有关,有数据提示密集人群发病率较高,例如韩国流脑发病率

为 0.012–0.05/10 万,但陆军人员流脑发病率为 2.2/10 万<sup>[24 25]</sup>。据 WHO 最新统计,2022 年第 1–26 周 20 个国家报告了 11 555 例脑膜炎疑似病例,其中死亡 629 例,病死率为 5.4%<sup>[26]</sup>。

中国历史上 A 群流脑高发,发生过数次全国性大流行,各省、自治区和直辖市均有流脑病例报告。1967 年记载的流脑发病率高达 403/10 万,发病超过 304 万例,死亡超过 16 万例,病死率为 5.5%。20 世纪 80 年代中国 MPSV-A 研发成功,随即开始广泛使用,中国流脑发病率呈现逐年下降趋势。至 20 世纪 90 年代,中国流脑发病率降至 1/10 万以下。2004 年安徽省发生 C 群流脑疫情, MPSV-AC 开始广泛使用,2005 年全国报告发病率降至 0.20/10 万以下,2007 年继续降为 0.09/10 万;2007 年国家将 MPSV 纳入扩大国家免疫规划, C 群流脑发病得到有效控制,发病率逐年下降,2010 年发病率为 0.024/10 万,2012 年降至 0.015/10 万,2013 年发病率较 2012 年升高 8.28%,2015–2019 年年均发病率为 0.007 8/10 万,2020 年发病率为 0.003 6/10 万,2021 年为 0.004 5/10 万<sup>[27–33]</sup>。

2.3 菌群变迁 Nm 分为 12 个血清群,95% 的流脑病例由 A、B、C、X、W 和 Y 血清群 Nm 引起。不同国家和地区经历了较明显的流脑菌群变迁, A 群流脑病例构成总体呈减少趋势, C 群流脑病例构成呈先增加后减少趋势, B、W 和其他血清群(包括未分群)流脑病例的构成则呈上升趋势。美国历史上经历了 A、C、B 和 Y 群的变迁过程,2015–2018 年以 B 和 C 群为主,分别占 42% 和 26%, W、Y 群和不可分群菌株占 9%–14%<sup>[34]</sup>。欧洲 C 群流脑发病率下降, B 群流脑病例上升,占 60% 以上,与 2008 年相比,2017 年 B 和 C 群流脑下降 56.1% 和 30.4%,但 W 和 Y 群流脑分别增加 517.0% 和 137.1%<sup>[35]</sup>。非洲“脑膜炎带”原以 A 群流脑流行为主,近年出现 A 群流脑发病率大幅度下降, C、B、W 和 X 群流脑出现上升趋势。亚洲地区主要流行的 Nm 血清群为 A 和 C 群,近年来 B、W 和 Y 群病例均有流行报道<sup>[36 37]</sup>。在日本 Y 群为最常见血清群<sup>[38]</sup>。中东地区 A、B、C、W 和 Y 群 5 个主要血清群同时存在,流脑发病率和血清群分布不断变化<sup>[39]</sup>。南美洲和中美洲 B、C 和 W 群病例较多, Y 群病例很少,多年未发生 A 群流脑流行<sup>[3]</sup>。大洋洲的澳大利亚主要流行 Nm 血清群为 B、C、Y 和 W 群,新西兰主要为 B 群,但自 2017 年以来 W 群和 Y 群病例呈上升趋势<sup>[40 41]</sup>。因此,全球面临多菌群流行和变迁威胁,具有显著的地区

差异。

2000 年以前中国流脑流行以 A 群流脑病例为主, B、C 和 W 群流脑病例极少报告。2003 年安徽省出现 C 群流脑暴发流行,自 20 世纪 70 年代以来中国 11 个省和 2 个直辖市出现 B 群流脑流行<sup>[42]</sup>。2006 年福建省报告中国第一例 W 群流脑病例,2007 年 5 月广东省报告出现 W 群流脑病例,截至 2017 年共 14 个省份报告 W 群流脑病例<sup>[43 44]</sup>。2007 年北京市报告首例 X 群病例,而后浙江省、山东省等相继报告 X 群流脑病例<sup>[45]</sup>。天津市、广东省、河北省、上海市和湖南省相继报告 Y 群流脑病例<sup>[46 47]</sup>。中国 2015–2019 年报告流脑实验室确诊和临床诊断病例共 540 例,在 296 例实验室确诊病例中, A、B、C、W、Y、其他和不可分群 Nm 病例分别占 4.73%、36.15%、22.97%、6.08%、1.69% 和 28.38%<sup>[29]</sup>。目前中国 Nm 菌群呈现多元化流行特征<sup>[33]</sup>。菌群变迁受 Nm 菌株变异、人员流动传播、不同血清群脑膜炎球菌疫苗接种等多种因素影响,新流行血清群 Nm 的出现可使原有的疫苗失去免疫保护效力,需考虑优化疫苗免疫预防策略。

2.4 疾病负担 流脑疾病进展快,估计流脑的病死率为 5%–20%,在引起脑膜炎的多种病原菌中, Nm 引起脑膜炎流行风险最高<sup>[48]</sup>。幸存者中 12%–20% 出现瘫痪、耳聋、精神障碍、截肢、癫痫等严重后遗症,对个人、家庭和社会产生相当大的情感、社会和经济影响<sup>[2]</sup>。2019 年全球 204 个国家和地区疾病负担研究的系统分析提示,在影响 10 岁以下儿童残疾调整寿命年的多种疾病中脑膜炎排名第六位,严重影响儿童健康生存质量<sup>[49]</sup>。

2006 年中国因流脑导致早死而损失的健康寿命年以 <1 岁的婴儿最大,并且农村高于城市<sup>[50]</sup>。中国多项流脑疾病负担研究显示,流脑给患者和家庭带来沉重的经济负担,其中江苏省 2007–2008 年研究数据显示,流脑发病后平均费用为 7.3 万元/例,最高达到 8.8 万元/例<sup>[51]</sup>。贵州省 2008–2010 年研究数据显示,流脑平均经济负担为 1.66 万元/例,是人均国民生产总值的 1.47 倍,平均直接医疗费用和疾病直接经济负担分别为农村居民年人均纯收入的 1.13 倍和 1.99 倍,占城镇居民年人均可支配收入的 27.06% 和 47.68%,造成较重的疾病经济负担<sup>[52]</sup>。

### 3 脑膜炎球菌疫苗

根据抗原成分不同,脑膜炎球菌疫苗分为两类,一类是荚膜多糖成分疫苗,包括 A、C、Y 和 W 群疫

苗;一类是蛋白成分疫苗,主要为 B 群疫苗。脑膜炎球菌多糖成分的疫苗包括 A 群、A+C 群、A+C+Y+W 群等不同抗原组合。但是荚膜多糖抗原是胸腺(T 细胞)非依赖抗原,其免疫原性、免疫持久性、免疫记忆等方面存在不足,除 MPSV-A 外,其他多糖疫苗在 2 岁以下婴幼儿中使用的免疫效果不理想。

多糖蛋白结合疫苗为多糖抗原与不同载体蛋白的结合疫苗,全球现已开发出 5 种载体蛋白,包括破伤风类毒素(Tetanus toxoid, TT)、白喉类毒素(Diphtheria toxoid, DT)、白喉毒素无毒突变体(Cross-reacting material 197, CRM<sub>197</sub>)、Nm 外膜囊泡(Outer membrane vesicle, OMP)和流感嗜血杆菌蛋白 D(Protein D, PD)。

中国于 20 世纪 80 年代初研制上市 MPSV-A, 2000 年 MPSV-AC 成功研制并于 2007 年纳入扩大国家免疫规划,2006 年成功研制 MPSV-ACYW,同年 MPCV-AC 获批上市,2014 年和 2021 年国产 MPCV-AC-Hib 和 MPCV-ACYW 分别在中国获批上市<sup>[53]</sup>。

**3.1 有效性** 评价脑膜炎球菌疫苗的免疫原性通常采用血清杀菌力试验(Serum bactericidal activity assay, SBA)检测抗脑膜炎球菌特异性血清杀菌活性。SBA 包括人补体血清杀菌力试验(Human serum bactericidal activity assay, hSBA)和兔补体血清杀菌力试验(Rabbit serum bactericidal activity assay, rSBA)<sup>[54, 55]</sup>。由于脑膜炎球菌疾病发病率相对较低,疫苗注册和开展临床效力研究需较大规模和数量的试验组和对照人群。MPSV 和 MPCV 上市许可证的颁发主要基于受种者获得的免疫原性证据。hSBA 抗体滴度 $\geq 1:4$ 或 rSBA 抗体滴度 $\geq 1:8$ 已被广泛认同为对相应血清群 Nm 具有保护作用,并作为获得疫苗上市许可的标准;免疫后较免疫前抗体滴度呈 $\geq 4$ 倍升高是判定抗体阳转的标准。当免疫前抗体滴度较高,免疫后抗体滴度升高倍数达不到 4 倍时,可以通过免疫后抗体滴度 $\geq 1:4$ 或 $\geq 1:128$ 的比例进行补充评价<sup>[56]</sup>。已经上市许可的 MPCV 应用数据均表明, SBA 抗体水平与保护效果具有相关性,可作为评价保护效果的替代指标。因此,国内外多项研究针对不同年龄人群接种不同类型的脑膜炎球菌疫苗开展了免疫原性评价,也可以用于评价疫苗效力。

**3.1.1 MPSV** 中国多项 MPSV-A 和 MPSV-AC 的免疫原性研究显示, 3-5 月龄婴儿间隔 1 个月接种 3 剂次 MPSV-A、6-11 月龄婴儿间隔 3 个月接种 2 剂

次 MPSV-A、12 月龄-5 岁儿童接种 1 剂次或间隔 3 个月接种 2 剂次 MPSV-A 后 1 个月抗 A 群 Nm 抗体阳转率分别为 100%、86.8%、96.6%或 97.1%<sup>[57, 58]</sup>; 3-8 月龄婴儿间隔 1 个月接种 3 剂次 MPSV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 61.2%和 79.6%<sup>[59]</sup>; 6-24 月龄婴儿接种 1 剂次 MPSV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 68.6%和 69.8%<sup>[60]</sup>; 1-2 岁婴幼儿间隔 1 个月接种 2 剂次 MPSV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 95.2%和 49.6%<sup>[59]</sup>; 2-17 岁儿童和青少年接种 1 剂次 MPSV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 80.5%-100%和 77.0%-99.3%<sup>[61-63]</sup>; 18-60 岁成人接种 1 剂次 MPSV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率均为 100%<sup>[61-63]</sup>。2-60 岁人群接种 1 剂次 MPSV-ACYW 后 1 个月抗 A 群、C 群、Y 群和 W 群 Nm 抗体阳转率分别为 53.3%-99.2%、94.8%-96.7%、53.2%-97.9%和 61.7%-97.7%<sup>[64-66]</sup>(表 1)。可见, 2 岁内接种 3 剂次或 2 剂次 MPSV-A 可产生有效的免疫应答,但接种 MPSV-AC 免疫应答较弱,尤其是对 C 群 Nm 的免疫应答。2 岁以上接种 MPSV-AC 和 MPSV-ACYW 后均可产生有效的免疫应答。

国内外 MPSV 免疫持久性研究显示,接种 MPSV-A 后抗体持久性与接种者年龄相关, <12 月龄和 12-17 月龄婴幼儿接种 2 剂次 MPSV-A 后保护性抗体分别维持 1 年和 2 年; 18-23 月龄、2-3 岁和 4 岁婴幼儿接种 1 剂次 MPSV-A 后保护性抗体分别维持 1 年、2 年和 3 年<sup>[67]</sup>; <4 岁人群接种 1 剂次 MPSV-A 后 1 年、2 年和 3 年后保护率分别为 100%、52%和 8%,  $\geq 4$  岁人群接种 1 剂次 MPSV-A 后 1 年、2 年和 3 年保护率分别为 85%、74%和 67%<sup>[68]</sup>。6-24 月龄婴幼儿接种 1 剂次 MPSV-AC 后 6 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳性率分别 56%和 34%,免疫后 1 年分别为 24%和 20%<sup>[69]</sup>; 5-13 岁儿童接种 1 剂次 MPSV-AC 后 1 年抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳性率分别为 90.9%和 90.1%<sup>[60]</sup>。<5 岁儿童接种 1 剂次 MPSV-ACYW 后免疫持久性为 1-3 年,而青少年和成人达 3-5 年<sup>[70]</sup>。11-17 岁人群接种 1 剂次 MPSV-ACYW 后 2 年抗 A 群、C 群、Y 群和 W 群 Nm 抗体阳性率分别为 100%、99%、97%和 95%; 2-10 岁人群接种 1 剂次 MPSV-ACYW 后 5 年抗 C 群 Nm 抗体阳性率为 20.3%, 11-18 岁人群接种 1 剂次 MPSV-ACYW 后 3 年抗 C 群 Nm 抗体阳性率为 72.9%<sup>[71]</sup>(表 1)。可见, <2 岁儿童接种 2 剂次或者

1 剂次 MPSV 后保护性抗体可维持 1-2 年,  $\geq 2$  岁儿童接种 1 剂次可维持 2-3 年, 青少年和成人接种 1 剂次可维持 3-5 年<sup>[70]</sup>。

3.1.2 MPCV 中国多项 MPCV-AC 和 MPCV-ACYW 免疫原性研究显示, 3-5 月龄婴儿间隔 1 个月接种 2 剂次 MPCV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率均为 100%, 间隔 1 个月接种 3 剂次 MPCV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 86.8%-100% 和 91.2%-99.0%<sup>[61, 72, 73]</sup>; 18 月龄时加强接种 1 剂次 MPCV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 100% 和 99.1%<sup>[74]</sup>。6-24 月龄婴儿间隔 1 个月或 3 个月接种 2 剂次 MPCV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 99.0%-100% 和 96.9%-100%<sup>[61, 72, 75]</sup>; 2-15 岁儿童和青少年接种 1 剂次 MPCV-AC 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 100% 和 96.9%<sup>[61]</sup>。3-5 月龄婴儿间隔 1 个月接种 3 剂次 MPCV-ACYW 后 1 个月抗 A 群、C 群、Y 群和 W 群 Nm 抗体阳转率分别为 91.9%、91.0%、88.4% 和 99.7%; 6-23 月龄婴儿间隔 1-3 个月接种 2 剂次 MPCV-ACYW 后 1 个月抗 A 群、C 群、Y 群和 W 群 Nm 抗体阳转率分别为 96.0%、85.3%、93.2% 和 99.6%; 2-3 岁儿童接种 1 剂次 MPCV-ACYW 后 1 个月抗 A 群、C 群、Y 群和 W 群 Nm 抗体阳转率分别为 96.3%、90.2%、89.0% 和 94.0%<sup>[76]</sup>(表 1)。可见,  $<2$  岁儿童接种 MPCV 的免疫应答明显优于接种 MPSV, 3-5 月龄婴儿接种 2 剂次或 3 剂次和 6-24 月龄接种 2 剂次 MPCV-AC 均可对 A 群和 C 群 Nm 产生良好的免疫应答<sup>[72, 73, 75]</sup>。3-5 月龄基础免疫接种 3 剂次、6-23 月龄接种 2 剂次和 2-3 岁接种 1 剂次 MPCV-ACYW 均可对 A、C、Y 和 W 群 Nm 产生良好的免疫应答<sup>[76]</sup>。

国内外 MPCV-AC 免疫持久性研究显示, 3-8 月龄接种 3 剂次、1-2 岁接种 2 剂次和 3-4 岁接种 1 剂次 MPCV-AC 后 3 年抗 A 群 Nm 抗体阳性率分别为 97.6%、97.4% 和 96.9%, 抗 C 群 Nm 抗体阳性率分别为 77.2%、97.4% 和 84.7%<sup>[59]</sup>。6-23 月龄接种 2 剂次 MPCV-AC 后 2 年抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳性率分别为 92.3% 和 89.2%<sup>[77]</sup>; 接种 2 剂次 MPCV-ACYW 后 6 个月抗 A 群、C 群、Y 群和 W 群 Nm 抗体阳性率分别为 73.8%、61.8%、50.5% 和 66.7%, 免疫后 12 个月分别为 85.4%、66.7%、71.1% 和 48.9%<sup>[76]</sup>。但也有研究显示, 2-3 岁儿童接种 1 剂次 MPCV-AC 后 1 年抗 A 群 Nm 抗体明显

下降, 基本恢复到免疫前水平, 仅有 16.67% 儿童的抗体滴度  $\geq 1:8$ <sup>[69]</sup>(表 1)。可见,  $<1$  岁婴儿接种 3 剂次、1-2 岁接种 2 剂次和 3-4 岁接种 1 剂次 MPCV-AC 后保护性抗体可维持 3 年<sup>[59]</sup>。6-18 岁儿童和青少年接种 1 剂次 MPCV-C 或 1 剂次 MPCV-ACYW 后保护性抗体可持续 3-6 年<sup>[78-80]</sup>。WHO 网站流脑资料显示, MPCV 可产生 5 年以上的免疫持久性<sup>[81]</sup>。

3.1.3 联合疫苗 中国临床试验显示, 2-5 月龄婴儿间隔 1 个月接种 3 剂次 MPCV-AC-Hib 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 100% 和 92.7%; 6-11 月龄婴儿间隔 1 个月接种 2 剂次 MPCV-AC-Hib 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率分别为 99.6% 和 99.3%; 12-71 月龄婴儿接种 1 剂次 MPCV-AC-Hib 后 1 个月抗 A 群和 C 群 Nm 抗体阳转率均为 97.9%<sup>[82]</sup>(表 1)。可见, 2-5 月龄婴儿接种 3 剂次、6-11 月龄婴儿接种 2 剂次和 12-71 月龄儿童接种 1 剂次 MPCV-AC-Hib 均可对 A 群和 C 群 Nm 产生良好的免疫应答。

### 3.2 安全性

3.2.1 MPSV 周晓华等研究显示, 850 名 1.5-4 岁儿童接种 MPSV-A 后 5d 内不良反应发生率为 2.94%, 其中发热发生率为 2.11%, 皮疹发生率为 0.82%<sup>[83]</sup>。汤妍等研究观察 2 974 名 2-7 岁儿童接种 MPSV-ACYW 后 1 个月内不良反应发生率为 12.71%, 全身和局部反应发生率分别为 11.50% 和 1.85%<sup>[84]</sup>。全身反应以发热为主, 发生率为 10.96%, 其次为疲倦乏力, 发生率为 0.44%; 局部反应以触痛为主, 发生率为 0.74%, 其次为红肿, 发生率为 0.67%。中国不同研究者在 2-7 岁儿童中开展了不同生产企业的 MPSV-ACYW 安全性评价, 孟繁岳等报道不良反应发生率为 13.79%, 陈万庚等报道不良反应率为 7.99%<sup>[85, 86]</sup>。

3.2.2 MPCV 刘文英观察 13 245 例 5-24 月龄儿童接种 MPCV-AC 后不良反应, 接种第 1 剂次 MPCV-AC 后局部不良反应发生率分别为疼痛 0.30‰、发红 0.45‰、肿胀 0.38‰、硬结 0.23‰、瘙痒 0.08‰; 接种第 2 剂次后上述局部反应发生率与接种第 1 剂次后比较无显著性差异<sup>[87]</sup>。接种第 1 剂次 MPCV-AC 后全身不良反应发生率分别为腹泻 0.91‰、厌食 0.83‰、过敏 0.80‰、呕吐 0.60‰、烦躁 0.80‰、发热 0.68‰、嗜睡 0.91‰; 接种第 2 剂次后上述全身不良反应中腹泻、发热的发生率进一步降低, 其他不良反应与接种第 1 剂次后相比无显

表 1 脑膜炎球菌疫苗接种后有效性和免疫持久性研究结果

| 疫苗种类                        | 接种人群      | 免疫程序                                         | 有效性 <sup>*</sup>                                                                                                 | 持久性                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|-----------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MPSV-A                      | 3-5 月龄    | 3 剂次, 间隔 1 个月                                | 100% <sup>[57]</sup>                                                                                             | <12 月龄婴儿接种后保护性抗体可维持 1 年 <sup>[67]</sup><br>12-23 月龄儿童接种 2 剂次后保护性抗体可维持 1-2 年 <sup>[67]</sup> ; 2-3 岁儿童接种后抗体可维持 2 年; ≥4 岁人群接种后可维持 3 年 <sup>[67, 68]</sup> |
|                             | 6-11 月龄   | 2 剂次, 间隔 3 个月                                | 86.8% <sup>[58]</sup>                                                                                            |                                                                                                                                                         |
|                             | 12 月龄-5 岁 | 1 或 2 剂次, 间隔 1 或 3 个月                        | 96.6%和 97.1% <sup>[58]</sup>                                                                                     |                                                                                                                                                         |
| MPSV-AC                     | 3-8 月龄    | 3 剂次, 间隔 1 个月                                | 61.2%和 79.6% <sup>[59]</sup>                                                                                     | -                                                                                                                                                       |
|                             | 6-24 月龄   | 1 剂次                                         | 68.6%和 69.8% <sup>[60]</sup>                                                                                     | 免疫后 6 个月 56%和 34%, 免疫后 12 个月 24%和 20% <sup>[69]</sup>                                                                                                   |
|                             | 1-2 岁     | 2 剂次, 间隔 1 个月                                | 95.2%和 49.6% <sup>[59]</sup>                                                                                     |                                                                                                                                                         |
|                             | 2-17 岁    | 1 剂次                                         | 80.5%-100%和 77.0%-99.3% <sup>[60-63]</sup>                                                                       | 免疫后 12 个月 90.9%和 90.1% <sup>[60]</sup>                                                                                                                  |
| MPSV-ACYW                   | 18-60 岁   | 1 剂次                                         | 均为 100% <sup>[61, 63]</sup>                                                                                      | -                                                                                                                                                       |
|                             | 2-60 岁    | 1 剂次                                         | 53.3%-99.2%、94.8%-96.7%、53.2%-97.9%和 61.7%-97.7% <sup>[64-66]</sup>                                              | 抗体可持续 3-5 年 <sup>[70]</sup> ; 免疫后 2 年 100%、99%、97%和 95% <sup>[71]</sup>                                                                                 |
| MPCV-AC                     | 3-5 月龄    | 2 剂次, 间隔 1 个月;<br>3 剂次, 间隔 1 个月;<br>18 月龄时加强 | 均为 100% <sup>[72]</sup> ;<br>86.8%-100%和<br>91.2%-99.0% <sup>[61, 72, 73]</sup> ;<br>100%和 99.1% <sup>[74]</sup> | 免疫后 3 年 97.6%和 77.2% <sup>[59]</sup>                                                                                                                    |
|                             | 6-24 月龄   | 2 剂次, 间隔 1 个月<br>或 3 个月                      | 99.0%-100%和<br>96.9%-100% <sup>[61, 72, 75]</sup>                                                                | 免疫后 12 个月 92.3%和 89.2% <sup>[77]</sup> ,<br>免疫后 3 年均 97.4% <sup>[59]</sup>                                                                              |
|                             | 2-15 岁    | 1 剂次                                         | 100%和 96.9% <sup>[61]</sup>                                                                                      | 免疫后 3 年 96.9%和 87.7% <sup>[59]</sup>                                                                                                                    |
| MPCV-ACYW <sup>[76]</sup>   | 3-5 月龄    | 3 剂次, 间隔 1 个月                                | 91.9%、91.0%、<br>88.4%和 99.7%                                                                                     | -                                                                                                                                                       |
|                             | 6-23 月龄   | 2 剂次,<br>间隔 1-3 个月                           | 96.0%、85.3%、<br>93.2%和 99.6%                                                                                     | 免疫后 6 个月 73.8%、61.8%、50.5%和 66.7%,<br>免疫后 12 个月 85.4%、66.7%、71.1%和 48.9%                                                                                |
|                             | 2-3 岁     | 1 剂次                                         | 96.3%、90.2%、<br>89.0%和 94.0%                                                                                     | -                                                                                                                                                       |
| MPCV-AC-Hib <sup>[82]</sup> | 2-5 月龄    | 3 剂次, 间隔 1 个月                                | 100%和 92.7%                                                                                                      | -                                                                                                                                                       |
|                             | 6-11 月龄   | 2 剂次, 间隔 1 个月                                | 99.6%和 99.3%                                                                                                     | -                                                                                                                                                       |
|                             | 12-71 月龄  | 1 剂次                                         | 均为 97.9%                                                                                                         | -                                                                                                                                                       |

注: \* 免疫后 1 个月相应血清群 SBA 抗体阳转率/阳性率或者抗体水平。

著性差异,且全身反应症状均以轻度为主。

章冰等观察 1.5 万名 6-24 月龄儿童接种第 1 剂次 MPCV-AC 后不良反应发生率为 8.15%,重度不良反应发生率为 0.11%,接种第 2 剂次 MPCV-AC 后不良反应发生率为 7.4%,重度不良反应发生率为 0.05%<sup>[88]</sup>。第 1 剂次和第 2 剂次疫苗接种后发热发生率分别为 7.75%和 7.17%,过敏发生率分别为 0.11%和 0.1%,其他不良反应发生率均小于 0.1%。

谢志强等观察 3-5 月龄婴儿接种 MPCV-ACYW 后不良反应发生率为 21.50%,其中第 1 剂次、第 2 剂次和第 3 剂次不良反应发生率分别 24.5%、17.9%和 20.6%,呈现逐渐下降趋势,全身不良反应中发热和易激惹(哭闹)以及局部不良反

应中触痛、红和肿的发生率均低于对照组,不良反应均以轻度为主,未发生与疫苗有关的严重不良事件<sup>[89]</sup>。

3.2.3 联合疫苗 李江嵘等研究显示,40 226 名 2-71 月龄婴幼儿接种 MPCV-AC-Hib 后不良事件发生率为 0.129%<sup>[90]</sup>;其中与疫苗有关的不良反应发生率为 0.116%,局部反应主要为接种部位皮疹 0.008%、发红 0.008%、肿胀 0.008%和硬结 0.003%;全身反应主要为发热 0.053%和变态反应 0.027%。李艳萍等将 MPCV-AC-Hib 与已上市的 MPCV-AC 和 b 型流感嗜血杆菌结合疫苗(Haemophilus influenzae serotype b, Hib)进行比较观察发现,2、3 和 4 月龄婴儿接种 3 剂次 MPCV-AC-Hib 后安全性良好,主动监测的重度不良反应发生

率低于 MPCV-AC 和 Hib 单独接种者<sup>[91]</sup>。

上述安全性研究结果显示,婴幼儿、儿童、青少年和成人无论是接种 MPSV、MPCV 还是接种含 MPCV 联合疫苗,常见的局部反应为接种部位疼痛、红肿等,常见的全身反应为发热和过敏,大多数表现较轻,可自行缓解,具有良好的安全性。

3.3 成本效益 MILLER MA 等研究表明,16 个非洲脑膜炎流行带国家中 14 个国家开展 MPSV 常规免疫具有成本效益<sup>[92,93]</sup>;但该地区当时常规疫苗接种覆盖率相对较低,若能快速实施更高覆盖率的疫苗接种活动策略通常比模拟的常规免疫更有效且成本更低。2011 年中国浙江省和 2017 年中国贵州省研究显示,推广使用 MPSV-A 和 MPSV-AC 并将其纳入常规免疫具有较好的成本效益<sup>[94,95]</sup>。2017 年 KUZNIKA 等<sup>[96]</sup>研究发现,非洲 14 个国家常规接种 MPCV-A 具有成本效益。英国、加拿大、瑞士和荷兰在引进 MPCV-C 前开展了经济学评价,一致认为儿童在 12-14 月龄常规接种 1 剂次 MPCV-C 对长期控制 C 群流脑具较好的成本效益<sup>[97]</sup>。DE

SOAREZ PC 等对巴西 2010 年将 MPCV-C 纳入常规免疫和后续强化免疫策略的经济学评价结果表明,接种疫苗具有较高的成本效益<sup>[98]</sup>。2005 年 MPCV-ACYW 在美国注册批准,2008-2017 年 ORTEGA-SANCHEZ 等对美国、荷兰和非洲 26 个国家的研究结果显示,常规接种和后续强化接种具有较好的成本效益<sup>[99,100]</sup>。DELEA TE 等对加拿大 MPCV-ACYW 替代 MPCV-C 策略进行评价显示,如果疫苗价格稳定,青少年使用 MPCV-ACYW 替代 MPCV-C 可能具有成本效益<sup>[101]</sup>。根据 WHO《到 2030 年战胜脑膜炎全球路线图》的安排,到 2023 年在非洲脑膜炎带地区至少有 5 个国家引入 ACWY/ACWXY 群结合疫苗,到 2026 至少 10 个,到 2030 年所有该地区国家能够在常规免疫中使用上,通过增加公平获得和使用新疫苗的机会,不让任何人掉队,愿世界上每个人,不分年龄和所处地点,都能充分受益于疫苗,实现良好健康和福祉<sup>[102]</sup>。中国对脑膜炎球菌疫苗的卫生经济学评价研究有限(表 2)。

表 2 脑膜炎球菌疫苗的成本效益研究结果

| 疫苗种类               | 年份   | 国家           | 免疫策略                                                                                                                           | 每剂次成本          | 成本效益                                                                                     | 结论                                                                        |
|--------------------|------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| MPSV-A 和 MPSV-AC   | 2011 | 中国(浙江)       | 大规模使用和常规免疫                                                                                                                     | 0.71-8.87 元    | CBR 为 1:30.34                                                                            | 接种疫苗具有成本效益                                                                |
|                    | 2017 | 中国(贵州)       | 推广使用和常规免疫                                                                                                                      | 0.75-3.50 元    | CBR 为 1:13.54                                                                            | 接种疫苗具有成本效益                                                                |
| MPCV-A             | 2017 | 非洲 14 个国家    | 1 岁内常规免疫 2 剂次                                                                                                                  | 0.91 美元        | 555-787 美元/QALY                                                                          | 常规接种具有成本效益                                                                |
| MPCV-C             | 2006 | 英国、加拿大、瑞士和荷兰 | 12-14 月龄常规免疫 1 剂次                                                                                                              | 17-54 英镑       | 0.2 万-1.6 万英镑/LYS; 0.2 万-2.8 万英镑/QALY                                                    | 常规接种疫苗对长期控制 C 群流脑具有较好的成本效益                                                |
|                    | 2011 | 巴西           | 常规免疫 3 剂次(3、5 和 12 月龄),2 岁内后续强化免疫 1 剂次                                                                                         | 33.49 雷亚尔      | 21 620-21 896 雷亚尔/LYS                                                                    | 接种疫苗具有较高的成本效益                                                             |
| MPCV-ACYW          | 2008 | 美国           | 11 岁常规免疫 1 剂次,11-17 岁后续强化免疫 1 剂次                                                                                               | 83 美元          | 12.7 万美元/LYS; 8.8 万美元/QALY                                                               | 常规免疫和后续强化免疫每年节省费用比先前评估的 11 岁儿童常规疫苗接种费用少 1/3                               |
|                    | 2013 | 荷兰           | 14 月龄常规免疫 1 剂次,12 岁加强 1 剂次                                                                                                     | 42.72-55.11 欧元 | 63.53 万欧元/QALY                                                                           | 常规免疫具有成本效益                                                                |
|                    | 2017 | 非洲 26 个国家    | 1-10 岁常规免疫                                                                                                                     | 14.21 美元       | 105-250 美元/QALY                                                                          | 常规接种具有成本效益                                                                |
| MPCV-C 和 MPCV-ACYW | 2017 | 加拿大          | (1) 3 月龄婴儿和 9-13 岁青少年各 1 剂次 MPCV-C; (2) 3 月龄婴儿 1 剂次 MPCV-C 9-13 岁青少年 1 剂次 MPCV-ACYW; (3) 3 月龄婴儿 2 剂次和 9-13 岁青少年 1 剂次 MPCV-ACYW | 31.42 加元       | (3) 与(1)比较: 41 401 加元/LYS 和 46 534 加元/QALY; (3) 与(2)比较: 100 170 加元/LYS 和 111 286 加元/QALY | 如果疫苗价格稳定,青少年使用 MPCV-ACYW 替代 MPCV-C 可能具有成本效益。从经济角度来看,应考虑青少年 MPCV-ACYW 加强接种 |

注: CBR 成本效益比(Cost-benefit ratio); QALY 质量调整生命年(Quality adjusted life years); LYS 挽救生命年(Life years saved)

#### 4 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识

适龄儿童接种脑膜炎球菌疫苗应遵照《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021年版)》的规定执行。接种非免疫规划疫苗应当遵守《预防接种工作规范》《非免疫规划疫苗使用指导原则(2020年版)》和各省(自治区、直辖市)卫生健康行政部门制定的接种方案<sup>[103]</sup>。上述文件尚未制定或未作出规定的非免疫规划疫苗按照疫苗说明书使用。

4.1 国家免疫规划疫苗的预防接种规定<sup>[104]</sup> (1) MPSV-A 接种 2 剂次,分别于 6 月龄和 9 月龄各接种 1 剂次,2 剂次间隔至少 3 个月。(2) MPSV-AC 接种 2 剂次,分别于 3 周岁和 6 周岁各接种 1 剂次,2 剂次间隔至少 3 年。(3) MPSV-AC 第 1 剂次与 MPSV-A 第 2 剂次间隔至少 1 年。

4.2 适龄儿童选择接种非免疫规划脑膜炎球菌疫苗的建议 (1) <24 月龄儿童,按照《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021年版)》规定,如果已按 MPCV 说明书接种了规定的剂次,可视为完成 MPSV-A 接种剂次。目前可替代 MPSV-A 的非免疫规划疫苗包括 MPCV-AC、MPCV-AC-Hib 和 MPCV-ACYW。(2) ≥24 月龄儿童,按照《国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021年版)》规定,可用含 A 群和 C 群脑膜炎球菌疫苗成分的疫苗替代相应剂次的 MPSV-AC 接种。目前可替代 MPSV-AC 的非免疫规划疫苗包括 MPCV-AC、MPCV-AC-Hib、MPCV-ACYW 和 MPSV-ACYW。具体接种请参照所接种疫苗说明书适用年龄范围执行。

4.3 脑膜炎球菌疫苗的补种原则 (1) 脑膜炎球菌疫苗纳入免疫规划后出生的适龄儿童,如果未接种脑膜炎球菌疫苗或未完成规定剂次,根据补种时的年龄选择与之前同技术路线脑膜炎球菌疫苗的,按照疫苗免疫程序和补种原则进行补种。(2) <24 月龄儿童可选择相应的 MPSV-A、MPCV-AC、MPCV-AC-Hib 和 MPCV-ACYW 补齐相应剂次。(3) ≥24 月龄儿童不再补种或接种 MPSV-A,但仍需完成两剂次 MPSV-AC 接种。其中如果未接种过 MPSV-A,可在 3 周岁前尽早接种 MPSV-AC;如果已接种过 1 剂次 MPSV-A,间隔不小于 3 个月尽早接种 MPSV-AC。在补种时,可选择 MPSV-AC、MPSV-ACYW、MPCV-AC、MPCV-AC-Hib 或 MPCV-ACYW 补齐相应剂次。(4) 补种剂次间隔遵循疫苗使用说明书。

4.4 特殊状况人群的预防接种 (1) HIV 感染者:按照国家免疫规划规定的免疫程序接种和补种,在完成常规免疫后每隔 5 年加强 1 剂次<sup>[105-108]</sup>。(2)

其他免疫缺陷者:对于补体成分缺失、功能性或解剖性无脾的人群,按照国家免疫规划规定的免疫程序接种和补种,在完成常规免疫后每隔 5 年加强 1 剂次<sup>[109-111]</sup>。(3) 旅行者:到流脑流行区或正在发生流脑暴发流行的地区旅行、工作或居住者,出发前应接种脑膜炎球菌疫苗<sup>[112,113]</sup>。(4) 特殊需求人群:美国、英国、沙特阿拉伯、澳大利亚等国家要求留学和朝圣等人群需接种完 MPCV-ACYW 方可入境。

4.5 应急接种 当社区、集体单位或人群等发生流脑暴发时,应开展脑膜炎球菌疫苗应急接种,充分考虑疫情扩散范围、涉及人群、疫苗接种率、引起暴发的菌群等多种因素,选择适当疫苗尽快开展应急接种<sup>[114]</sup>。

4.6 接种途径和接种剂量 (1) MPSV-A、MPSV-AC 和 MPCV-ACYW 的接种部位为上臂外侧三角肌下缘,皮下注射。(2) MPCV-AC(TT 载体)和 MPCV-AC-Hib 的接种部位为上臂外侧三角肌,肌肉注射。(3) MPCV-AC(CRM<sub>197</sub> 载体)和 MPCV-ACYW(CRM<sub>197</sub> 载体)的接种部位为上臂三角肌,婴儿可在大腿前外侧区,肌肉注射。(4) 各种脑膜炎球菌疫苗的接种剂量均为每剂次 0.5mL。

4.7 注意事项 (1) 儿童年(月)龄达到相应疫苗的起始接种年(月)龄时,应尽早接种,建议任何种类的脑膜炎球菌疫苗基础免疫最好在≤24 月龄前完成。(2) 起始免疫年(月)龄是指可以接种该剂次疫苗的最小年(月)龄,儿童年(月)龄的计算均以出生日期为起始 0 点。(3) 除 MPSV-A 外,不建议<2 岁儿童接种任何其他 MPSV。(4) 国家免疫规划的脑膜炎球菌疫苗与其他国家免疫规划疫苗的接种不作时间间隔限制。

4.8 接种禁忌 脑膜炎球菌疫苗接种禁忌证的掌握应参照不同产品的说明书要求。以下情形适用于所有脑膜炎球菌疫苗禁忌证:(1) 对疫苗中任何组分过敏者,或先前接种本品过敏者不应接种;(2) 患有脑病、未控制的癫痫和其他进行性神经系统疾病等患者;(3) 中度或重症的急性疾病,无论是否发热。

#### 5 中国当前流脑免疫预防尚需解决的问题和建议

中国现行的脑膜炎球菌疫苗接种在控制流脑流行和降低疾病负担方面发挥了重要作用,针对目前流脑流行和疫苗应用现状,仍存在尚需解决和应优先考虑的问题:

(1) 中国免疫规划脑膜炎球菌疫苗目前均为多糖疫苗,且需要满 6 月龄后方可接种,6 月龄以内婴儿尚无法获得及时保护,而免疫原性和持久性较好

的 MPCV 在中国仍属于非免疫规划疫苗,且生产企业多,接种程序各异,起始接种月龄不同。建议相关部门加强联合研究,统一说明书推荐的免疫程序,全面收集 MPCV 免疫原性、免疫持久性、安全性和卫生经济学的研究数据,归纳整理各国脑膜炎球菌疫苗免疫程序和流脑流行特征,为优化中国流脑免疫策略提供更多的循证依据,并积极推进 MPCV 纳入国家免疫规划,加强对 6 月龄以内婴儿的免疫保护。

(2) MPSV 和 MPCV 之间的序贯接种和替代接种问题以及 MPCV 加强免疫时间的循证依据不足,建议不同生产企业加强协作研究,科学探索和评价不同种类脑膜炎球菌疫苗的序贯接种和加强免疫效果,解决当前基层卫生机构开展脑膜炎球菌疫苗接种时遇到的实际问题。

(3) 近年来,中国 B 群脑膜炎球菌疫苗占主导地位。国际上已广泛应用多种类型 B 群脑膜炎球菌疫苗,但中国目前尚无 B 群脑膜炎球菌疫苗获批上市,技术储备不足。建议中国疫苗生产企业加大对脑膜炎球菌疫苗的研发投入,特别是针对中国 B 群流脑流行特点的基因重组疫苗、四价或五价流脑多糖结合疫苗以及多联疫苗的研发,进而有效防控当前中国流脑出现的新流行态势<sup>[115,116]</sup>。

(4) 近年来流脑已成为被广大基层和公众忽视的传染病。为呼吁更多的人关注包括流脑在内的脑膜炎,每年 10 月 5 日被定为世界脑膜炎日,建议全面加强培训和宣传,普及流脑预防常识,使公众提升对流脑疾病危害的认知,同时加强脑膜炎球菌等细菌性疫苗可预防疾病网络实验室建设,提高流脑检测和监测能力,为中国脑膜炎球菌疫苗免疫策略制定和调整提供流行病学和实验室数据。

参与本共识编写的专家:北京市疾病预防控制中心吴疆、李娟,中国疾病预防控制中心邵祝军、郑徽、吴丹,中国食品药品检定研究院叶强,首都医科大学附属北京儿童医院姚开虎、刘钢,天津市疾病预防控制中心张颖,陕西省疾病预防控制中心张少白,重庆市疾病预防控制中心王青,广东省疾病预防控制中心孙立梅,山东省疾病预防控制中心张丽、刘桂芳,浙江省疾病预防控制中心陈恩富,河南省疾病预防控制中心张延炆。

#### 参考文献:

- [1] 丹尼斯·卡斯伯,安东尼·福奇. 哈里森感染性疾病,第 3 版:英文版[M]. 北京:北京联合出版公司,2017: 466-475.
- [2] JAFRI RZ, ALI A, MESSONNIER NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease[J]. *Popul Health*

*Metr*, 2013, 11(1): 17.

- [3] PARIKH SR, CAMPBELL H, BETTINGER JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination[J]. *J Infect*, 2020, 81(4): 483-498.
- [4] WHO. Vaccination schedule for meningococcal disease[EB/OL]. (2022-06-20) [2022-07-02]. [http://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?ISO\\_3\\_CODE=&TARGETPOP\\_GENERAL](http://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL).
- [5] GSK. Half of parents surveyed either cancelled or delayed their child's scheduled meningitis vaccination during the COVID-19 pandemic-GSK survey shows[EB/OL]. (2021-03-24) [2022-07-02]. <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/half-of-parents-surveyed-either-cancelled-or-delayed-their-child-s-scheduled-meningitis-vaccination-during-the-covid-19-pandemic-gsk-survey-shows-1/>.
- [6] WHO. COVID-19 pandemic fuels largest continued backslide in vaccinations in three decades[EB/OL]. (2022-07-15) [2022-11-23]. <https://www.who.int/news/item/15-07-2022-covid-19-pandemic-fuels-largest-continued-backslide-in-vaccinations-in-three-decades>.
- [7] 中华预防医学会. 中国脑膜炎球菌疫苗预防接种专家共识[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(2): 123-128.
- [8] YUE M, XU J, YU J, et al. Carriage prevalence of *Neisseria meningitidis* in China, 2005-2022: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 22(1): 594.
- [9] DOLAN-LIVENGOOD JM, MILLER YK, MARTIN LE, et al. Genetic basis for nongroupable *Neisseria meningitidis*[J]. *J Infect Dis*, 2003, 187(10): 1616-1628.
- [10] STEPHENS DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*[J]. *Vaccine*, 2009, 27(Suppl 2): S71-77.
- [11] LARSEN MV, COSENTINO S, RASMUSSEN S, et al. Multilocus sequence typing of total-genome-sequenced bacteria[J]. *J Clin Microbiol*, 2012, 50(4): 1355-1361.
- [12] 李兰娟,任红. 传染病学[M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [13] 中华预防医学会. 脑膜炎奈瑟菌感染的临床学进展[J]. *中国疫苗和免疫*, 2019, 25(2): 238-242.
- [14] JAMET A, EUPHRASIE D, MARTIN P, et al. Identification of genes involved in *Neisseria meningitidis* colonization[J]. *Infect Immun*, 2013, 81(9): 3375-3381.
- [15] VAN DE BEEK D, BROUWER M, HASBUN R, et al. Community-acquired bacterial meningitis[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16074.
- [16] MOOK-KANAMORI BB, GELDHOF M, VAN DER POLL T, et al. Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis[J]. *Clin Microbiol Rev* 24(3): 557-591.
- [17] HARRISON OB, CLAUS H, JIANG Y, et al. Description and nomenclature of *Neisseria meningitidis* capsule locus[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(4): 566-573.
- [18] DIALLO K, TROTTER C, TIMBINE Y, et al. Pharyngeal carriage of *Neisseria* species in the African meningitis belt[J]. *J Infection*, 2016, 72(6): 667-677.

- [19] AYE AMM, BAI X, BORROW R, et al. Meningococcal disease surveillance in the Asia-Pacific region (2020): the global meningococcal initiative [J]. *J Infect*, 2020, 81(5): 698-711.
- [20] 刘文婷, 李军宏, 宁桂军, 等. 中国 2012~2014 年流行性脑脊髓膜炎流行病学特征分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2016, 22(2): 149-152+179.
- [21] TAHA MK, PRESA J, SERRA L. A review of the epidemiology of invasive meningococcal disease and vaccination strategies in North Africa [J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 104: 189-197.
- [22] 李军宏, 吴丹, 尹遵栋, 等. 2015-2017 年中国流行性脑脊髓膜炎流行特征分析 [J]. *中华预防医学杂志*, 2019, 53(2): 159-163.
- [23] LINGANI C, BERGERON-CARON C, STUART JM, et al. Meningococcal meningitis surveillance in the African meningitis belt, 2004-2013 [J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(Suppl 5): S410-415.
- [24] BORROW R, LEE JS, VAZQUEZ JA, et al. Meningococcal disease in the Asia-Pacific region: findings and recommendations from the Global Meningococcal Initiative [J]. *Vaccine*, 2016, 34(48): 5855-5862.
- [25] HEO JY, CHOE KW, YOON CG, et al. Vaccination policy in Korean armed forces: current status and future challenge [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(4): 353-359.
- [26] WHO. Weekly feedback bulletin on cerebrospinal meningitis [EB/OL]. [2022-08-09]. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/bulletin-meningite\\_2022\\_s26.pdf?sfvrsn=c27cce4c\\_1&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/bulletin-meningite_2022_s26.pdf?sfvrsn=c27cce4c_1&download=true).
- [27] 国家卫生健康委疾病预防控制局. 2020 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2021-03-12) [2022-09-13]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202103/f1a448b7df7d4760976fea6d55834-966.shtml>.
- [28] 中央政府门户网站. 卫生计生委: 2013 年度全国法定传染病疫情情况 [EB/OL]. (2014-02-13) [2022-09-13]. [http://www.gov.cn/gzdt/2014-02/13/content\\_2599195.htm](http://www.gov.cn/gzdt/2014-02/13/content_2599195.htm).
- [29] 李军宏, 吴丹, 温宁, 等. 2015-2019 年中国流行性脑脊髓膜炎血清群分布特征 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2020, 26(3): 241-244.
- [30] 国家卫生健康委疾病预防控制局. 2021 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2022-04-22) [2022-09-13]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/202204/4fd88a291d914abf8f7a-91f6333567e1.shtml>.
- [31] 李军宏, 李艺星, 尹遵栋, 等. 中国 1997-2006 年流行性脑脊髓膜炎流行病学分析 [J]. *中国计划免疫*, 2007, 13(5): 453-456.
- [32] 李军宏, 李艺星, 尹遵栋, 等. 中国 2008-2013 年 C 群流行性脑脊髓膜炎流行病学及临床特征分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21(2): 168-172.
- [33] 李军宏, 李艺星, 吴丹, 等. 中国 2006-2014 年流行性脑脊髓膜炎病例菌群分布特征及变迁趋势 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2015, 21(5): 481-485.
- [34] MBAEYI SA, BOZIO CH, DUFFY J, et al. Meningococcal vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2020, 69(9): 1-41.
- [35] NUTTENS C, FINDLOW J, BALMER P, et al. Evolution of invasive meningococcal disease epidemiology in Europe, 2008 to 2017 [J]. *Euro Surveill*, 2022, 27(3): 2002075.
- [36] VYSE A, WOLTER MJ, CHEN J, et al. Meningococcal disease in Asia: an under-recognized public health burden [J]. *Epidemiol Infect*, 2011, 139(7): 967-985.
- [37] 邵祝军. 中国流行性脑脊髓膜炎流行变异趋势 [J]. *中华预防医学杂志*, 2013, 47(10): 891-893.
- [38] National Institute of Infectious Diseases. Invasive meningococcal infection, April 2013-October 2017, Japan [EB/OL]. (2018-01-26) [2022-06-27]. <https://www.niid.go.jp/niid/en/865-iasr/7802-455te.html>.
- [39] SHINBL A, TUFENKEJI H, KHALIL M, et al. Consensus recommendation for meningococcal disease prevention in children and adolescents in the Middle East region [J]. *J Epidemiol Glob Health*, 2012, 2(1): 23-30.
- [40] Australian Government Department of Health. Invasive meningococcal disease [EB/OL]. (2022-03-18) [2022-06-27]. <https://www.health.gov.au/diseases/meningococcal-disease-invasive>.
- [41] Ministry of Health. Meningococcal disease (including meningitis) [EB/OL]. (2021-10-14) [2022-06-27]. <https://www.health.govt.nz/your-health/conditions-and-treatments/diseases-and-illnesses/meningococcal-disease-including-meningitis>.
- [42] ZHU B, XU Z, DU P, et al. Sequence type 4821 clonal complex serogroup B *Neisseria meningitidis* in China, 1978-2013 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2015, 21(6): 925-932.
- [43] 原灵, 詹奎峰, 林震宇. 福建省首例 W135 群流行性脑脊髓膜炎病例的回顾性研究 [J]. *疾病监测*, 2010, 25(3): 195-196+207.
- [44] 刘美真, 管大伟, 邓小玲, 等. 广东省首例 W135 群流脑的病原学分析 [J]. *华南预防医学*, 2008, 34(3): 26-28.
- [45] 胡玉琴, 章乐怡, 李毅, 等. 温州市首例 X 群流行性脑膜炎奈瑟菌的病原学分析 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(1): 44-46.
- [46] 郭立春, 刘晓川, 徐庆杨, 等. 天津市首例 Y 群流行性脑脊髓膜炎病例流行病学调查 [J]. *中华预防医学杂志*, 2016, 50(9): 825-827.
- [47] 张莉萍, 叶雪仪, 熊慧璋, 等. 我国首例感染 Y 群脑膜炎奈瑟菌 CC23 病例的实验室分析 [J]. *疾病监测*, 2020, 35(7): 664-667.
- [48] WHO. Defeating meningitis 2030: baseline situation analysis [EB/OL]. (2019-02-19) [2022-07-02]. <https://www.who.int/publications/m/item/defeating-meningitis-2030-baseline-situation-analysis>.
- [49] Anon. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204-1222.
- [50] 李军宏, 李艺星, 宁夏, 等. 中国 2006 年流行性脑脊髓膜炎早死所致疾病负担分析 [J]. *中国疫苗和免疫*, 2008, 14(2): 127-129.
- [51] 陈勇, 殷菲. 江苏省流行性脑脊髓膜炎经济负担的影响因素研究 [J]. *现代预防医学*, 2010, 37(22): 4254-4256.

- [52] 蒋凤,张丽,管庆虎,等. 贵州省 2008-2010 年流行性脑脊髓膜炎经济负担分析[J]. 现代预防医学, 2014, 41(10): 1800-1802+1813.
- [53] 徐颖华,李亚南,叶强. 中国脑膜炎球菌疫苗发展现状与挑战[J]. 中国公共卫生, 2022, 38(7): 948-951.
- [54] GOLDSCHNEIDER I, GOTSCHLICH EC, ARTENSTEIN MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies[J]. J Exp Med, 1969, 129(6): 1307-1326.
- [55] BORROW R, ANDREWS N, GOLDBLATT D, et al. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection[J]. Infect Immun, 2001, 69(3): 1568-1573.
- [56] BORROW R, BALMER P, MILLER E. Meningococcal surrogates of protection--serum bactericidal antibody activity[J]. Vaccine, 2005, 23(17-18): 2222-2227.
- [57] 陈昌标,姜仁杰,马福宝,等. A 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗安全性和免疫原性观察[J]. 中国计划免疫, 2006, 12(5): 403-405.
- [58] 朱为,叶强,李荣成,等. A 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗在 6 月龄-5 岁儿童中的安全性与免疫原性研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2008, 14(6): 485-488.
- [59] 郑佳,朱向国,刘刚,等. A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗的免疫原性及免疫持久性观察[J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(7): 707-710.
- [60] 何莉,李荣成,李亚南,等. A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性和免疫原性的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(5): 422-425.
- [61] 陶红,李亚楠,伍传宏,等. A+C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗安全性和免疫原性研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2009, 15(6): 531-535.
- [62] 徐鹭,路坚,丁筱竹. 南京市健康儿童流脑 A 群和 C 群抗体水平监测及 A+C 群流脑疫苗免疫效果分析[J]. 现代预防医学, 2009, 36(11): 2048-2049+2051.
- [63] 闫绍宏,张洪飞,刘天英,等. 冻干 A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性和免疫原性观察[J]. 微生物学免疫学进展, 2009, 37(2): 16-18.
- [64] 张辉,胡树梅,姜强,等. ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗的免疫原性评价[J]. 微生物学免疫学进展, 2012, 40(4): 6-9.
- [65] 伍传宏,王跃进,杭纪红,等. A、C、W135、Y 群脑膜炎球菌四价多糖疫苗的安全性和免疫原性研究[J]. 实用预防医学, 2007, (6): 1768-1770.
- [66] 李亚南,乔瑞洁,梁丽,等. 2-59 岁健康人群接种 ACYW135 群脑膜炎球菌多糖疫苗的免疫原性观察[J]. 微生物学免疫学进展, 2012, 40(5): 15-19.
- [67] GALAZKA A. Meningococcal disease and its control with meningococcal polysaccharide vaccines[J]. Bull World Health Organ, 1982, 60(1): 1-7.
- [68] REINGOLD AL, HIGHTOWER AW, BOLAN G, et al. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine[J]. Lancet, 1985, 326(8447): 114-118.
- [69] 中华预防医学会. 脑膜炎球菌疫苗的有效性、安全性和成本效益研究进展[J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25(1): 102-108+114.
- [70] GARDNER P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease[J]. N Engl J Med, 2006, 355(14): 1466-1473.
- [71] Committee on Infectious Diseases. Meningococcal conjugate vaccines policy update: booster dose recommendations[J]. Pediatr, 2011, 128(6): 1213-1218.
- [72] 秦才珍,王宏军,陶红,等. 不同剂量 A/C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗免疫学效果评价[J]. 中国疫苗和免疫, 2010, 16(5): 462-465.
- [73] 赵东阳,谢志强,苟锦博,等. 3 月龄婴儿接种 A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗的免疫原性和不良反应[J]. 中国疫苗和免疫, 2020, 26(4): 387-390.
- [74] 谭洁冰,王颖,冯光伟,等. A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗在已完成基础免疫的 18 月龄儿童中加强免疫的安全性和免疫原性[J]. 中国疫苗和免疫, 2022, 28(5): 509-514.
- [75] 潘金仁,陈会红,李寿俊,等. A 群 C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗 6 月龄儿童初次免疫效果[J]. 中国疫苗和免疫, 2015, 21(5): 511-514.
- [76] 康希诺生物股份公司. ACYW135 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗(CRM197 载体)<sup>®</sup> 说明书[Z]. 2021-12-27.
- [77] 李亚南,莫少军,周富昌,等. A 群 C 群脑膜炎球菌结合疫苗的免疫效果[J]. 中国生物制品学杂志, 2014, 27(8): 1048-1051.
- [78] MACNEIL JR, COHN AC, ZELL ER, et al. Early estimate of the effectiveness of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine[J]. Pediatr Infect Dis J, 2011, 30(6): 451-455.
- [79] VESIKARI T, FORSTEN A, BOUTRIAU D, et al. A randomized study to assess the immunogenicity, antibody persistence and safety of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in children aged 2-10 years[J]. Hum Vaccin Immunother, 2012, 8(12): 1882-1891.
- [80] SAKOU II, TZANAKAKI G, TSOLIA MN, et al. Investigation of serum bactericidal activity in childhood and adolescence 3-6 years after vaccination with a single dose of serogroup C meningococcal conjugate vaccine[J]. Vaccine, 2009, 27(33): 4408-4411.
- [81] WHO. Meningococcal meningitis [EB/OL]. (2018-02-19) [2018-12-26]. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/meningococcal-meningitis>.
- [82] 李亚南,梁丽,李艳萍,等. A、C 群脑膜炎球菌-b 型流感嗜血杆菌多糖结合疫苗免疫学效果观察[J]. 中国生物制品学杂志, 2012, 25(9): 1190-1194+1197.
- [83] 周晓华. A 群流脑多糖疫苗预防接种不良反应观察及处理[J]. 中国社区医师(医学专业), 2011, 13(6): 23.
- [84] 汤妍,张吉凯,梁剑,等. A、C、Y、W<sub>(135)</sub> 群脑膜炎球菌多糖疫苗安全性观察[J]. 热带医学杂志, 2013, 13(7): 901-903.
- [85] 孟黔岳,庄菱,胡月梅,等. 脑膜炎球菌多糖疫苗安全性及免疫原性评价[J]. 中国公共卫生, 2010, 26(12): 1534-1536.
- [86] 陈万庚,马永法,周爱庆. 国产 ACYW135 流脑多糖疫苗免疫安全性观察[J]. 现代预防医学, 2011, 38(24): 5131-5132.
- [87] 刘文英. A、C 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗在 5-24 月龄儿童中接种的安全性评价[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2015, 7(2): 65-67.

- [88] 章冰, 王少芳, 夏志才, 等. 宣城市 A+C 群脑膜炎球菌结合疫苗接种后不良反应观察[J]. 公共卫生与预防医学, 2015, 26(4): 78-80.
- [89] 谢志强, 黄海涛, 张伟, 等. 一种国产 ACYW135 群脑膜炎球菌多糖结合疫苗在 3 月龄、6-23 月龄和 2-6 岁儿童中安全性的Ⅲ期临床试验[J]. 中国疫苗和免疫, 2021, 27(6): 648-654.
- [90] 李江嵘, 杨军, 刘晓强, 等. AC 群脑膜炎球菌(结合)b 型流感嗜血杆菌(结合)联合疫苗上市后 2~71 月龄儿童接种的安全性研究[J]. 中国疫苗和免疫, 2016, 22(5): 578-581.
- [91] 李艳萍, 方孔雄, 农艺, 等. AC 群脑膜炎球菌-b 型流感嗜血杆菌多糖(结合)联合疫苗在中国婴儿中的安全性和免疫原性[C]. 第五次全国免疫诊断暨疫苗学术研讨会论文汇编, 中国宁夏银川, 2011: 437.
- [92] MILLER MA, WENGER J, ROSENSTEIN N, et al. Evaluation of meningococcal meningitis vaccination strategies for the meningitis belt in Africa[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 1999, 18(12): 1051-1059.
- [93] MILLER MA, SHAHAB CK. Review of the cost effectiveness of immunisation strategies for the control of epidemic meningococcal meningitis[J]. *Pharmacoeconomics*, 2005, 23(4): 333-343.
- [94] 蒋征刚, 何寒青, 赵艳荣, 等. 浙江省 1978~2007 年脑膜炎球菌疫苗接种成本效果和效益分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2011, 17(1): 54-58.
- [95] 张丽, 蒋凤, 管庆虎. 贵州省使用脑膜炎球菌多糖疫苗的成本效益分析[J]. 中国疫苗和免疫, 2017, 23(4): 369-374.
- [96] KUZNIK A, ILIYASU G, LAMORDE M, et al. Cost-effectiveness of expanding childhood routine immunization against *Neisseria meningitidis* serogroups C, W and Y with a quadrivalent conjugate vaccine in the African meningitis belt[J]. *PLoS One*, 2017, 12(11): e0188595.
- [97] DE WALS P. Immunization strategies for the control of serogroup C meningococcal disease in developed countries[J]. *Expert Rev Vaccines*, 2006, 5(2): 269-275.
- [98] DE SOAREZ PC, SARTORI AMC, DE ANDRADE LAGO A, NÓBREGA L, et al. Cost-effectiveness analysis of a universal infant immunization program with meningococcal C conjugate vaccine in Brazil[J]. *Value Health*, 2011, 14(8): 1019-1027.
- [99] ORTEGA-SANCHEZ IR, MELTZER MI, SHEPARD C, et al. Economics of an adolescent meningococcal conjugate vaccination catch-up campaign in the United States[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(1): 1-13.
- [100] HEPKEMA H, POWELS KB, VAN DER ENDE A, et al. Meningococcal serogroup A, C, W<sub>135</sub> and Y conjugated vaccine: a cost-effectiveness analysis in the Netherlands[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e65036.
- [101] DELEA TE, WEYCKER D, ATWOOD M, et al. Cost-effectiveness of alternate strategies for childhood immunization against meningococcal disease with monovalent and quadrivalent conjugate vaccines in Canada[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0175721.
- [102] WHO. Defeating meningitis by 2030: a global road map [EB/OL]. (2021-06-24) [2022-07-02]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026407>.
- [103] 国家卫生健康委办公厅. 关于印发非免疫规划疫苗使用指导原则(2020 年版)的通知[Z]. 2020-12-07.
- [104] 国家卫生健康委. 关于印发国家免疫规划疫苗儿童免疫程序及说明(2021 年版)的通知[Z]. 2021-02-23.
- [105] MILLER L, ARAKAKI L, RAMAUTAR A, et al. Elevated risk for invasive meningococcal disease among persons with HIV[J]. *Ann Intern Med*, 2014, 160(1): 30-37.
- [106] SIMMONS RD, KIRWAN P, BEEBEEJAUN K, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study[J]. *BMC Med*, 2015, 13(1): 297.
- [107] LUJAN-ZILBERMANN J, WARSHAW MG, WILLIAMS PL, et al. Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(4): 676-681, e2.
- [108] MACNEIL JR, RUBIN LG, PATTON M, et al. Recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines in HIV-infected persons-advisory committee on immunization practices, 2016[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2016, 65(43): 1189-1194.
- [109] HAMMERQUIST RJ, MESSERSCHMIDT KA, POTTEBAUM AA, et al. Vaccinations in asplenic adults[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(9): e220-228.
- [110] MEERVELD-EGGINK A, DE WEERDT O, DE VOER RM, et al. Impaired antibody response to conjugated meningococcal serogroup C vaccine in asplenic patients[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2011, 30(5): 611-618.
- [111] Anon. Meningococcal A conjugate vaccine: updated guidance, February 2015[J]. *Wkly Epidemiol Rec*, 2015, 90(8): 57-62.
- [112] SHIBL A, TUFENKEJI H, KHALIL M, et al. Consensus recommendation for meningococcal disease prevention for Hajj and Umra pilgrimage/travel medicine[J]. *East Mediterr Health J*, 2013, 19(4): 389-392.
- [113] PAVLI A, KATERELOS P, SMETI P, et al. Meningococcal vaccination for international travellers from Greece visiting developing countries[J]. *Travel Med Infect Dis*, 2016, 14(3): 261-266.
- [114] 龚健, 李翠云, 董柏青, 等. A+C 群脑膜炎球菌多糖疫苗在 C 群流脑暴发中应急接种效果的研究[J]. 中华流行病学杂志, 2008, 29(6): 552-555.
- [115] OSTERGAARD L, VESIKARI T, ABSALON J, et al. A bivalent meningococcal B vaccine in adolescents and young adults[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(24): 2349-2362.
- [116] DAVIS K, VALENTE PINTO M, ANDREWS NJ, et al. Immunogenicity of the UK group B meningococcal vaccine (4CMenB) schedule against groups B and C meningococcal strains (Sched3): outcomes of a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2021, 21(5): 688-696.

(收稿日期: 2023-01-29)